



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Neurobiología del Trastorno por Estrés Postraumático

José María Fernández Díaz

Tutora: Francisca María Vera Fernández

2017

Índice

1. Resumen	Página 1
2. Introducción	Página 3
3. Desarrollo del tema	Página 6
3.1. Definición de estrés y TEPT	Página 6
3.2. Neuroanatomía estructural, funcional y neuroquímica	Página 8
3.3. Sistema Endocrino (eje simpático-adrenomedular y eje HHA)	Página 12
3.4. Sistema Inmunológico	Página 19
4. Conclusiones	Página 23
5. Referencias bibliográficas	Página 25

1.Resumen

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre las alteraciones que presentan los sujetos con Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) a nivel de cambios neuroanatómicos estructurales y funcionales, sistema endocrino y sistema inmunológico. Para ello, se usará la herramienta de búsqueda PudMed en las que se buscarán estudios acerca de los diferentes aspectos citados anteriormente.

En la introducción se justifica brevemente la elección del tema y se aportan datos epidemiológicos sobre el TEPT a nivel mundial y nacional, sobre todo. En la primera parte se aporta el desarrollo histórico de forma breve y la definición de TEPT y estrés. En la segunda parte se detallan los cambios que encontramos en el TEPT a nivel neuroanatómico y el desequilibrio neuroquímico, alteraciones en el sistema endocrino, en concreto en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y eje simpático-adrenomedular y por último el sistema inmunológico comparados todos ellos con el funcionamiento normal. En el último apartado se expondrá las conclusiones que he llegado tras analizar todos los resultados.

Abstract

The objective of this work is to make a bibliographical review on the alterations presented by the subjects with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) at the level of structural and functional neuroanatomical changes, endocrine system and immune system. To do so, it will be used the search tool PudMed which studies about different aspects mentioned above will be searched.

The introduction briefly justifies the choice of topic and provides epidemiological data on PTSD at a global and national level. In the first part, the historical development is presented briefly and the definition of PTSD and stress. In the second part, we detail the changes that we find in PTSD at neuroanatomical level and neurochemical imbalance, alterations in the endocrine system, specifically in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic-adrenomedullary axis and finally the immune system compared all Them with normal functioning. In the last section I will present the conclusions that I have reached after analyzing all the results.

Palabras claves (keywords)

Estrés (stress); cortisol; trastorno por estrés post-traumático, TEPT (post-traumatic stress disorder, PTSD); eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, HHA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA); Psiconeuroendocrinología (Psychoneuroendocrinology); Neurotransmisor (Neurotransmitter); Sistema Inmunitario (Immune System); Sistema Nervioso (Nervous System) y Sistema Endocrino (Endocrine System),

2.Introducción

El motivo de la elección del tema es debido, por un lado, a la curiosidad de conocer la influencia del estrés a nivel psicobiológico en humanos y, por otro, al interés científico que ha suscitado en el último siglo el impacto del estrés en la población y los trastornos ocasionados por dicho estrés. Ejemplos de los trastornos ocasionados por el estrés son la depresión, la ansiedad, estrés crónico y trastorno por estrés postraumático (TEPT) entre otros.

El estrés en los últimos tiempos ha adquirido características que lo han hecho situarse como uno de los principales problemas de la salud tanto física como mental de los individuos. Debido a esto, se ha producido un aumento de interés en estudiar y conocer cómo influye el estrés en la vida cotidiana de la gente. Un ejemplo de ello es la inestabilidad laboral o el paro (Burón, 2010) y los problemas cotidianos que existen en la sociedad de forma natural. Por otro lado, es un tema importante por parte de la comunidad científica debido a que cada año aumentan los costes en Sanidad (Olivia Moreno, et al., 2009) para tratar trastornos ocasionados por el estrés (Domingo, et al., 2007). De entre todos los tipos de estrés, me centraré en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) y en conocer las alteraciones que existen en los principales sistemas (nervioso, endocrino e inmunitario) de respuesta de estrés en el TEPT.

Hay que destacar el aumento exponencial de la aparición de catástrofes naturales como terremotos, inundaciones, huracanes; según Cruz Roja, en 2014 fueron notificados 271 desastres en el mundo que afectaron a 94 países (Cruz Roja, 2015). Por otro lado, el aumento de enfermedades mortales y otras provocadas por el hombre como los conflictos bélicos, violaciones, accidentes de coches, etc., que ocasionan problemas mentales graves a la población. Ello hace que aumenten la aparición del trastorno por estrés postraumático (TEPT) entre otros trastornos.

En lo referente al comienzo del TEPT, éste puede comenzar a cualquier edad, incluso en la infancia. En muestras clínicas, la edad media ha sido 21,5 años (Brown, et al., 2001) y en estudios epidemiológicos, la edad mediana de inicio ha sido 23 años en Estados Unidos (Kessler, et al., 2005) y 26 años en Australia (Chapman, et al., 2012); y la edad media, entre 24 y 28 años en Europa (Hapke, et al., 2006; de Vries & Olff, 2009).

Las prevalencias más bajas han sido halladas en un estudio realizado en seis países europeos (entre ellos España) con 21.425 adultos, mediante entrevista y con criterios del DSM-IV-TR (Haro, et al., 2006). La prevalencia anual del TEPT fue 0,9% y la prevalencia-vida (individuos que en algún punto en su vida han padecido el TEPT respecto a la población total), 1,9%, la razón entre mujeres/hombres afectados fueron 3,2 (2,6 a 3,8 en España). Sin embargo, por cuestiones metodológicas, los datos del ESEMeD (estudio europeo de la epidemiología de los trastornos mentales) representan probablemente el límite inferior de la verdadera prevalencia (Kessler, 2007).

En su extensa revisión, Wittchen et al. (Wittchen, et al., 2011) estimaron en población mayor de 14 años una prevalencia anual del 1,1%-2,9% en Europa, con una razón entre mujeres/hombres de 3,4. La prevalencia anual fue del 2,9% entre los 14 y 34 años, 1,3% entre los 35 y 65 años y 1,1% en los mayores de 65 años. Así pues, la prevalencia del TEPT parece ser más baja en Europa que en Estados Unidos y Australia.

En un estudio mundial conducido en 13 países con casi 24.000 personas, la prevalencia-vida del TEPT fue del 3,3% según el DSM-IV, del 4,4% según la CIE-10 y del 3% según una aproximación a los criterios del DSM-5 (Stein, et al., 2014). En general, las mujeres tienen el doble de probabilidad que los hombres de padecer TEPT subsecuentemente a eventos traumáticos.

Desde el punto de vista de la vulnerabilidad, es importante la influencia de factores de protección (como la resiliencia) y factores de vulnerabilidad (genética y ambiental) que modulan la aparición de trastornos mentales y en este caso la aparición de TEPT, ya que se ha comprobado que no todas las personas los experimentan.

Según varios estudios, como los citados anteriormente, hay un porcentaje muy dispar del posible impacto en la población, pero algunos los estiman entre un 5-10% (Bobes-García, et al., 2000), esta cifra parece más acorde con la realidad. El TEPT a diferencia de otras reacciones psicológicas parecidas, tiende a cronificarse (OMS. The ICD-10, 1992), pudiendo evolucionar hacia una transformación de personalidad (Echeburúa & Corral, 1998). Según el estudio ESSEMeD (Alonso, et al., 2004) la prevalencia del TEPT en la población general en España es del 1,95%, siendo del 2,79% en la mujer, frente al 1,06% en el caso del varón. Si reseñamos acontecimientos conocidos por todos, como los ocurridos en Madrid, tras los atentados del 11-M, la cifra total de TEPT fue de un 2,3% en la población general, con un 4,3% en las zonas

próximas a las explosiones.

Además, debo destacar la información y preparación que recibo de diferentes asignaturas de ámbito clínico en las cuales se ven cómo influye el estrés como estímulo en los humanos, los problemas psicológicos que ocasiona, las técnicas para reducir su impacto y su prevención y, por último, entender el estrés como respuesta a nivel del sistema nervioso, inmunitario y el endocrino. Yo me centraré en las alteraciones que se producen en los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario en el TEPT. El objetivo de este estudio de revisión bibliográfica es conocer las alteraciones que existen en los principales sistemas (nervioso, endocrino e inmunitario) de respuesta de estrés en el TEPT.

3.Desarrollo del tema

En primer lugar, haré una introducción sobre qué se entiende por estrés (tanto como estímulo como respuesta) y por trastorno por estrés postraumático. A continuación, explicaré de forma breve el funcionamiento normal del sistema nervioso, endocrino e inmunológico y qué alteraciones presentan estos sistemas en las personas con TEPT. En lo referente a las alteraciones del sistema nervioso, me centraré en la neuroanatomía estructural, funcional y el desequilibrio neuroquímico que podemos encontrar en personas con TEPT. En el apartado del sistema endocrino me centraré en las alteraciones del SNA sobre todo el simpático-adrenomedular y en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) en personas con TEPT.

3.1. Definición de estrés y TEPT

En primer lugar, a fin de clarificar el significado del término estrés, resulta pertinente realizar un breve recorrido histórico tomando en cuenta las principales conceptualizaciones sobre este fenómeno y lograr una mejor comprensión. En este sentido, me centraré en tres autores que considero que son los más importantes.

Uno de los autores más representativos y que fue primero en definir el estrés, es Selye (fisiólogo y endocrinólogo). Este autor propone: “el estrés es la respuesta no específica del organismo frente a cualquier demanda que se haga sobre él, y que sin importar cuál sea la naturaleza del estresor (agentes evocadores de la respuesta de estrés) ya sea física o psicológica, provocará una demanda a la que el organismo deberá adaptarse con el fin de restablecer la homeostasis” (Selye, 1952). Este autor formalizó el concepto con dos ideas:

El cuerpo tiene un grupo de respuestas (que él llamó síndrome general de adaptación, lo que ahora llamamos respuesta al estrés) para afrontar al estresor. Si el estresor se prolonga por mucho tiempo puede hacer que nos enfermemos. Así mismo, planteó una respuesta al estrés de 3 etapas:

1.Fase inicial (*alarma*): cuando se detecta la presencia del estresor.

2.Segunda fase (*adaptación o resistencia*): cuando se moviliza el sistema de respuesta volviendo al equilibrio (proceso activo mediante el cual el cuerpo responde a los eventos cotidianos para mantener la *homeostasis*, se denomina “*alostasis*”).

3.Tercera fase (*agotamiento*): si el estresor se prolonga en el tiempo, se entra en esta última fase, donde surgen las alteraciones relacionadas con el estrés crónico.

Uno de los aspectos más criticados por muchos es su concepto de estrés y su modelo de estrés entendido como respuesta, ya que no todas las personas se estresan, ni generan las mismas respuestas en las mismas situaciones (Casuso, 2015).

Otro de los autores importantes a destacar es Lazarus. Este autor propone un nuevo enfoque al incluir la evaluación cognitiva que realiza el individuo, como una variable fundamental en el desarrollo del estrés. De esta forma, la evaluación e interpretación que hace el individuo de su entorno determina lo que es o no es estresante (Lazarus, 2006).

Siguiendo esta misma línea, Lazarus plantea la teoría transaccional del estrés basada en la interacción, entendiendo que existe una relación dinámica y bidireccional entre la persona y el entorno. Dicha teoría se centra en factores cognitivos en torno a una situación, y plantea que, frente a un estímulo externo potencialmente amenazante, el individuo realiza una valoración primaria, evaluando cognitivamente la situación y cómo esta compromete su integridad. Al mismo tiempo realiza una valoración secundaria de los recursos y capacidades propias que posee (personales, sociales, culturales y ambientales) para hacer frente a dicha situación. En base a estas valoraciones, el individuo determinará la forma e intensidad de su reacción, pudiendo optar por hacerle frente a la situación (si considera que posee los recursos para hacerlo), o se verá desbordado por ella, generando respuestas de angustia y ansiedad (Lazarus, 2006).

Por último, una de las definiciones más recientes de estrés ha sido planteada por McEwen: “El estrés puede ser definido como una amenaza real o supuesta a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo que resulta en una respuesta fisiológica y/o conductual. En medicina, el estrés es referido como una situación en la cual los niveles de glucocorticoides y catecolaminas en circulación se elevan” (McEwen, 2005).

En cuanto a la definición del TEPT, he escogido la dos más completas y actuales que son la del CIE-10 propuesta por la Organización Mundial de la Salud y la del DSM-IV.

En el CIE-10 (OMS. The ICD-10, 1992), el TEPT “se trata de un trastorno que surge como respuesta tardía o diferida a un acontecimiento estresante o a una situación (breve o duradera) de naturaleza excepcionalmente amenazante o catastrófica, que causarían por sí mismos malestar generalizado en casi todo el mundo (por ejemplo, catástrofes naturales o producidas por el hombre, combates, accidentes graves, el ser testigo de la muerte violenta de alguien, el ser víctima de tortura, terrorismo, de una violación o de otro crimen). Ciertos rasgos de personalidad (por ejemplo, compulsivos o asténicos) o antecedentes de enfermedad neurótica, si están presentes, pueden ser factores predisponentes y hacer que descienda el umbral para la aparición del síndrome o para agravar su curso, pero estos factores no son necesarios ni suficientes para explicar la aparición del mismo”.

En el DSM-IV (APA, 2004), el TEPT “se debe a una situación en la cual una persona experimentó, fue testigo o tuvo que afrontar un acontecimiento o acontecimientos que ocasionaron muerte o amenaza de muerte o lesiones graves o amenaza a la integridad física de uno mismo o de otros, lo que provocó una respuesta de intenso miedo, indefensión, horror, etc.”

3.2. Neuroanatomía estructural, funcional y neuroquímica

En el siguiente apartado se expondrá el funcionamiento normal de las estructuras del sistema nervioso en relación a la respuesta del estrés, los hallazgos neuroanatómicos a nivel estructural y funcional del Sistema Nervioso (SN) encontrados a causa del TEPT y las alteraciones neuroquímicas a causa de esas alteraciones.

Podríamos considerar que el encéfalo es el principal órgano en la respuesta de estrés. A través de un circuito neuronal que incluye al hipocampo, la amígdala y áreas de la corteza prefrontal, discrimina amenazas y determina las respuestas comportamentales y psicológicas para su afrontamiento (McEwen & Gianaros, 2010). Dichas estructuras cerebrales forman parte del sistema límbico, un circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones (Guyton & Hall, 2011).

En conjunto, el hipocampo y la amígdala procesan las experiencias determinando la adversidad de las situaciones en base a experiencias previas o actuales del individuo. Estas estructuras se encuentran vinculadas entre sí anatómicamente y funcionalmente, coordinando junto con la corteza prefrontal, funciones neuroendocrinas, autonómicas e inmunes con

comportamientos, facilitando la adaptación del organismo a las exigencias del medio (McEwen, 2007). Además de estas estructuras, el hipotálamo representa una parte muy importante del sistema nervioso central, es esencial para la vida y está ubicado en el centro del sistema límbico. Este controla el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema endocrino, controla indirectamente la homeostasis corporal. En un apartado posterior me centraré más en esta estructura y en sus alteraciones.

A continuación, se hablará de las alteraciones estructurales y funcionales que se encuentran en la neuroanatomía en personas con TEPT, en relación a las investigaciones de Gilbertson (Gilbertson, et al., 2002) se encuentra evidencia de que los hipocampos más pequeños constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de la psicopatología. La hipótesis de riesgo también fue apoyada por la demostración de menor volumen del hipocampo en los veteranos que desarrollaron TEPT después de su primera exposición traumática en comparación con aquellos que sólo desarrollaron TEPT tras la exposición a un evento posterior, es decir, lo desarrollaron tras un segundo evento traumático (Yehuza, Golier, Halligan & et al., 2007; Yehuza & LeDoux, 2007).

En otros estudios, la diferencia estructural cerebral en los pacientes con TEPT se observó más marcadamente en el hipocampo en comparación a otras estructuras. Estos resultados son similares a los de un estudio previo realizado por Bremner et al. (Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, et al., 2003), que informaron sobre la hipoactivación del hipocampo, así como su volumen que era menor en mujeres que habían sufrido abuso y trastorno de estrés postraumático. Sin embargo, Eckart et al. no encontraron diferencias en los volúmenes relacionados con el TEPT o niveles de neurotransmisores en el hipocampo o ínsula bilateral (Eckart, Kaufmann, et al., 2012).

En un estudio de metanálisis realizado por Woon y Hedges (Woon & Hedges, 2009), encontraron que la amígdala derecha era significativamente más grande que la izquierda, indicando un volumen de amígdala asimétrica, en sujetos sanos no expuestos a trauma comparados con sujetos sanos sin TEPT expuestos al trauma y en pacientes con TEPT. Los estudios realizados por Morey et al. (Morey, et al., 2012) evidencian una clara asociación entre el volumen pequeño de la amígdala y el TEPT.

Por otro lado, se han encontrado alteraciones en la corteza prefrontal lateral, lóbulo parietal y regiones mediales posteriores en hombres con TEPT crónico (Stoppel & Heinze, 2011). van Harmelen et al. (van Harmelen, et al., 2010) evidenciaron una reducción del volumen de la corteza prefrontal ventromedial en adultos que habían sufrido maltrato emocional en la infancia. Varios estudios han obtenido datos de que la amígdala es responsable de las reacciones emocionales en personas con TEPT y de que la corteza prefrontal (CPF) juega un papel en dichas reacciones inhibiéndola, pero en estas personas está alterada la CPF, por tanto, al estar alterada la corteza prefrontal no inhibe a la amígdala (Rauch, Shin & Phelps, 2006; Elzinga & Bremner, 2002). Por otro lado, se han encontrado alteraciones en la corteza prefrontal lateral, lóbulo parietal y regiones mediales posteriores en hombres con TEPT crónico (Stoppel & Heinze, 2011). van Harmelen et al. (van Harmelen, et al., 2010) evidenciaron una reducción del volumen de la corteza prefrontal ventromedial en adultos que habían sufrido maltrato emocional en la infancia.

Otras estructuras cerebrales que han recibido menos atención, aunque muestran datos de interés se expondrán a continuación. Los estudios disponibles reportan una reducción en volumen en la corteza del cíngulo anterior (Karl, et al., 2002; Yamasue, et al., 2003), caudado (Herringa, et al., 2012), e ínsula (Chen, et al., 2006), así como una reducción cortical del giro frontal superior y medial y del giro frontal superior e inferior (Geuze, Westenberg, et al., 2008). Un estudio elaborado por Herringa et al. (Herringa, et al., 2012) encontraron que la corteza del cíngulo anterior, el núcleo caudado, y volúmenes de la ínsula eran más pequeños en veteranos de combate sin tratamiento farmacológico. Así mismo, existen estudios que han indicado que el cerebelo también podría desempeñar un papel en los trastornos de ansiedad (Critchley, et al., 2000). Sin embargo, hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio sobre la morfología del cerebelo en el TEPT relacionado con el combate.

En un estudio reciente, Sussman et al. (Sussman, et al., 2016) realizaron un análisis exhaustivo de todas estas estructuras cerebrales a través de la técnica de imagen por resonancia magnética (MRI) en la que comparan a los soldados con TEPT con soldados expuestos al combate sin TEPT. Encontraron que los soldados con TEPT tenían alterada la morfología del cerebro, que incluía una reducción del grosor cortical, especialmente en las regiones frontal y temporal, disminución del volumen relativo del núcleo caudado, pero una ampliación relativa en varios lóbulos del cerebelo. Así mismo, en otro estudio reciente se encontraron cambios significativos en el volumen de materia gris en la región subcortical en pacientes con TEPT. Todo ello se consiguió a través de la combinación de técnicas de imagen por resonancia

magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar y diagnosticar pacientes con trastorno de estrés postraumático que fueron sometidos a fuertes tortura psicológica y física sin lesiones cerebrales traumáticas físicas (Zandieh, Bernt, et al., (2016).

En cuanto a los hallazgos del desequilibrio neuroquímico en TEPT, se expondrá los resultados de diversos estudios con relevancia científica.

Una técnica de imagen funcional que ha sido menos utilizada en el TEPT es el uso de radioligandos selectivos y administrados exógenamente para evaluar la unión y distribución de diversos receptores de neurotransmisores en el cerebro a través de PET. Un estudio de este tipo encontró una reducción de receptores GABA_A en la corteza, hipocampo y tálamo en veteranos con TEPT en comparación de veteranos sin TEPT, sugiriendo una función cerebral inhibidora globalmente disminuida (Geuze, Van Berckel, et al., 2008). El hecho de que los cambios de los receptores GABA_A estuvieran tan extendidos no nos permite relacionar este hallazgo con cualquier neurocircuito específico de TEPT.

Otros estudios evidencian hallazgos que apoyan un modelo neurológico translacional (relativo a la aplicación de descubrimientos básicos o teóricos al desarrollo de aplicaciones prácticas) implicando la señalización de la serotonina (5-HT) de la amígdala desregulada (descontrolada) en la neurobiología del TEPT. Queda por determinar si la reducción de la serotonina es una condición preexistente que mejora la vulnerabilidad para desarrollar TEPT después del trauma, o es una consecuencia de la exposición al trauma (Murrough, et al., 2011).

Un estudio reciente con hallazgos importantes (Düzeyleirindeki, 2014) intentó comprobar si los cambios en los niveles de monoaminas de los pacientes con TEPT están alterados y explorar si el nivel de monoamina se correlaciona con la gravedad del TEPT. Este estudio demostró que no había diferencias significativas en los niveles de monoaminas (5-HT, NA y DA) de los grupos TEPT y control. Este resultado fue inconsistente con la mayoría de los estudios anteriores que a continuación se expondrá.

Otras investigaciones sí encuentran cambios; Young y Breslau (Young & Breslau, 2004) mostraron que los niveles de catecolaminas (CA) en orina de sujetos con TEPT en 69 comunidades eran significativamente más altos que los del grupo expuestos al trauma sin TEPT y un grupo control sin exposición al trauma. En su estudio, los síntomas de TEPT se

correlacionaron positivamente con los altos niveles de catecolaminas (CA). Por otro lado, Hamner & Diamond (Hamner & Diamond, 1993) mostraron que los niveles plasmáticos de dopamina (DA) en algunos pacientes con TEPT también pueden aumentar en condiciones no estimuladas (sin estrés). Así mismo, Stein et al. (Stein, Ipser & Seedat, 2006) encontraron que sus resultados apoyan el estatus de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) como agentes de primera línea en la farmacoterapia del TEPT, así como su valor en el tratamiento a largo plazo. Tanto Brady (Brady & Sinha, 2005) y Krystal (Krystal & Neumeister, 2009) observaron que la noradrenalina (NA) está aumentada en el hipocampo y la amígdala del cerebro durante el TEPT crónico.

Numerosos estudios han proporcionado evidencia convincente de la presencia de hiperreactividad del sistema adrenomedular simpático (eje simpático-adreno-medular, SAM) en el TEPT (Pitman, et al., 2012; Strawn & Geraciotti, 2008), que se refleja, entre otras cosas, en niveles elevados de noradrenalina en la orina (Schmidt, et al., 2013). Se ha planteado la hipótesis de que una respuesta adrenérgica excesivamente fuerte al evento traumático podría mediar en la formación de recuerdos traumáticos patológicamente duraderos en el TEPT (Schmidt, et al., 2013). Por consiguiente, se comprobó que los bloqueadores de receptores adrenérgicos combatían los síntomas del TEPT, pero no todos los estudios pudieron confirmar este hallazgo. La hiperactividad noradrenérgica se ha asociado con varios síntomas de TEPT, entre otros con pesadillas e hiperarousal (Dierks, et al., 2007).

3.3. Sistema Endocrino (eje simpático-adrenomedular y eje HHA)

En este apartado se expondrá el funcionamiento normal del sistema endocrino, en concreto, la parte del sistema nervioso autónomo la división simpática y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). A continuación, se explicará las alteraciones que se encuentran en personas con TEPT.

La relación entre el sistema endocrino y el sistema nervioso es muy estrecha. En el mismo encéfalo se producen hormonas y la principal glándula endocrina, la hipófisis, está alojada dentro de éste y directamente relacionada con el hipotálamo constituyendo el eje hipotalámico-hipofisario. Una de las hormonas importantes es la adrenocorticotrópica o corticotropina (ACTH) que tiene como función principal regular la secreción de glucocorticoides de la corteza suprarrenal. La secreción de ACTH se halla bajo el control

ejercido conjuntamente por el hipotálamo a través de la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y por el efecto regulador de los glucocorticoides circulantes (Abril, et al., 2011, p. 545-586).

El sistema nervioso autónomo (SNA) participa en la regulación del ambiente interno del organismo. Este está compuesto por dos sistemas anatómicamente distintos, la división simpática y la división parasimpática. En lo referente a la división simpática, este participa mayoritariamente en actividades asociadas al gasto de energía procedente de reservas almacenadas en el organismo, controlando la médula suprarrenal, un grupo de células dispuestas en el centro de la glándula suprarrenal. La médula adrenal y el SN simpático forman una unidad fisiológica y funcional conocida como sistema simpaticoadrenal (Carlson, 2014, p. 70-103).

El hipotálamo, una de las estructuras profundas del cerebro, es el que se encarga de enviar la señal de alarma decisiva. Esta llega a través de las fibras del sistema nervioso simpático hasta la médula suprarrenal, la cual, a continuación, segrega las hormonas del estrés adrenalina y noradrenalina. Ello prepara al cuerpo para la lucha o la huida: se incrementan la presión sanguínea y la tasa cardíaca para mejorar el suministro de nutrientes a los músculos, la respiración se acelera para que el cerebro reciba más oxígeno y se liberan sustancias que disminuyen la sensibilidad al dolor (Von Hopffgarten, 2013).

Los efectos producidos por la estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) y la consiguiente liberación de hormonas desde la médula adrenal, afectan prácticamente a todo el cuerpo y nos preparan para realizar un esfuerzo importante. La adrenalina y la noradrenalina, junto con los glucocorticoides, son las hormonas que se liberan en situaciones de estrés (Abril, 2011). En la siguiente **figura 1** podemos ver el eje simpático y el eje HHA esquematizado.

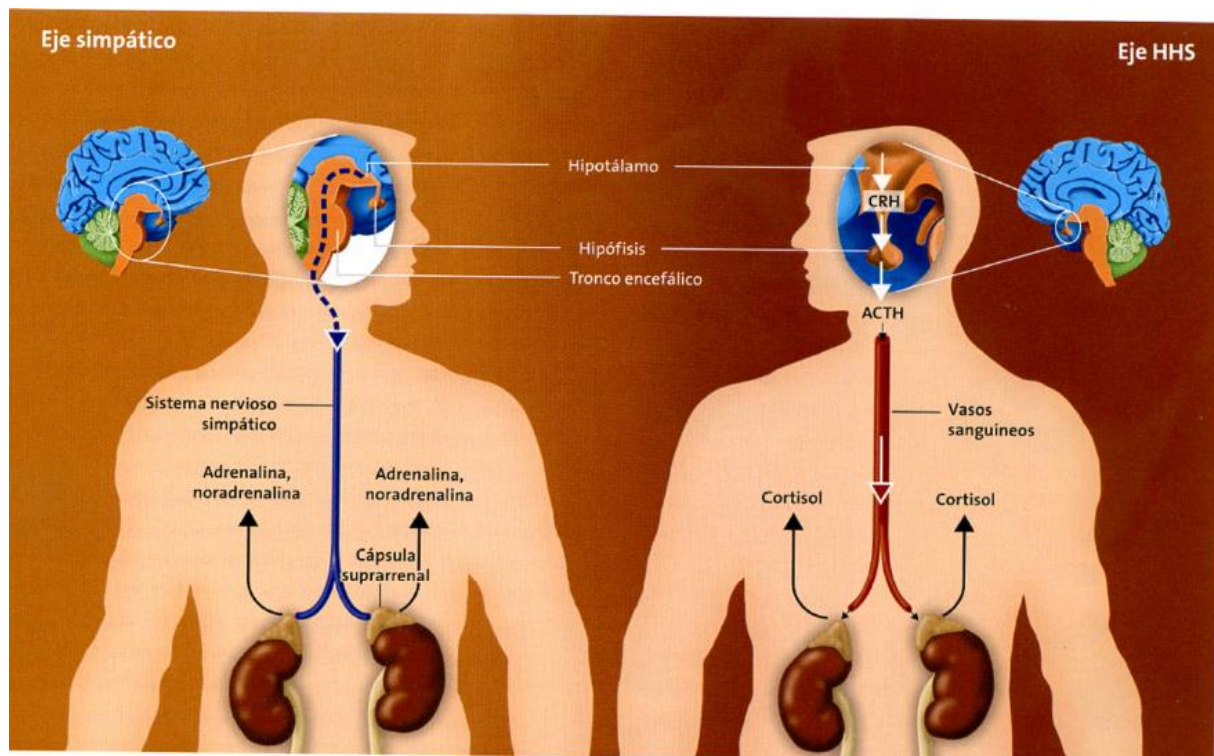


Figura 1. Von Hopffgarten, (2013). Las huellas del estrés.

En relación a las alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), varios estudios han proporcionado pruebas convincentes de la hiperactividad del eje simpático adrenomedular en el TEPT por lo que es un factor de riesgo para su aparición (Pitman, et al, 2012). La evidencia sugiere que los individuos fisiológicamente reactivos son más susceptibles a los estresores ambientales (Obradovic, et al., 2011). Aunque hay evidencia convincente de un aumento de sobresalto (reacción fisiológica de reflejo hacia un estímulo presente, y es un indicador de la reacción del miedo en un organismo) en el TEPT, no está claro si esto representa un rasgo preexistente, mayor sensibilidad a la amenaza contextual, o sensibilización del sistema nervioso (Shalev, et al., 2000). Los pacientes con TEPT también muestran una mayor respuesta de la frecuencia cardíaca a los estímulos sorpresa, que parecen ser adquiridos (Shalev, et al., 2000). Uno de los síntomas más típico del TEPT es el hiperarousal y, por lo tanto, no es sorprendente que la sobreactivación basal del SNS está presente (Brudey, et al., 2015). Por ejemplo, estudios que investigan marcadores indirectos de actividad simpática muestran que los pacientes con trastorno de estrés postraumático tienen alta presión sanguínea, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y niveles de catecolaminas en plasma y orina, lo que sugiere una sobreactividad del sistema nervioso simpático (Bedi & Arora, 2007; Buckley & Kaloupek, 2001).

En relación al eje HHA, ¿cómo es el funcionamiento normal del eje ante una situación de estrés? La defensa ante el estrés agudo se produce en dos fases, una es el eje simpático y otra el eje HHA. Ante el estrés agudo, el cuerpo reacciona con un complejo mecanismo de adaptación. Las señales del hipotálamo alcanzan las cápsulas suprarrenales a través de las fibras nerviosas simpáticas. En consecuencia, estas segregan adrenalina y noradrenalina (eje simpático). Las hormonas del estrés elevan la tasa cardíaca y la presión sanguínea y activan el sistema inmunitario. Poco después se activa el eje HHA. El hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que lleva a la hipófisis a producir hormona adrenocorticotropa (ACTH). Esta, a su vez, alcanza las cápsulas suprarrenales a través de la circulación sanguínea. Allí se produce cortisol, que a la larga normaliza de nuevo la respuesta inmunitaria (Von Hopffgarten, 2013). En la siguiente **figura 2** podemos ver de forma esquematizada el proceso.

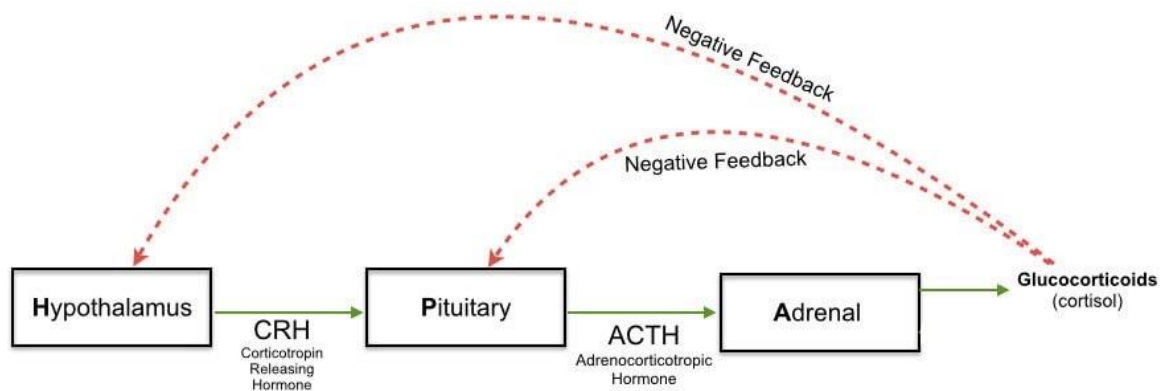


Figura 2. Recuperado de <https://adrenalfatiguesolution.com/hpa-axis/>

En relación a las investigaciones sobre las alteraciones del eje HHA en el TEPT, los hallazgos sobre la secreción de cortisol en el TEPT son aún menos homogéneos debido a que algunos autores apoyan la idea de hipercortisolismo y otros la de hipocortisolismo (Meewisse, Reitsma, et al., 2007). Una revisión de hace unos años concluyó que el TEPT se asocia con una menor producción de cortisol, especialmente en la mañana (Morris, Compas, et al., 2012). Debido al hecho de que el cortisol se libera en pulsos y tiene un ritmo circadiano claro, las medidas de cortisol urinario de 24 horas proporciona una medida integrada que es más fiable que las medidas de una toma al día.

Por otro lado, revisando algunas investigaciones, evidencian que no hay aumento de los niveles de ACTH en el TEPT (Yehuda, Golier, Halligan et al., 2004; Kanter et al., 2001), lo que hace improbable la insuficiencia suprarrenal primaria (la ISP se debe a una secreción de hormonas corticosuprarrenales inferior a las demandas del organismo) (Serrano, et al., 2005, p.31-34). Del mismo modo, el eje HHA responde al menos normalmente, si no de manera exagerada, a una gama de estímulos estresantes y farmacológicos, lo que sugiere que no hay activación central del eje HHA (de Kloet, et al., 2006; Bremner, Vythilingam, Vermetten, Adil, et al., 2003) según estos estudios.

Como bien se ha comentado en otro apartado, hay estructuras implicadas en la liberación de la hormona ACTH. Un ejemplo de ello es la corteza cingulada anterior, esta y las lesiones de la división prefrontal aumentan los niveles de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la secreción de corticosterona en ratas e inducen la producción de CRH por el núcleo paraventricular (NPV) después de una restricción forzada (acto de evitar físicamente que un individuo realice alguna acción física peligrosa), sugiriendo un papel estresor específico en la inhibición del eje HHA (se supone que la amígdala activa el eje HHA) (Figueiredo, 2003). Su influencia está altamente mediada por el núcleo central y medial de la amígdala, que representa la proyección de amígdala más importante en el tronco encefálico, hipotálamo y mesencéfalo. Las lesiones en la amígdala reducen la corticosterona o la ACTH después del estrés, mientras que la estimulación aumenta la activación del eje HHA (Herman, 2005). En otros estudios, la disminución del cortisol no se debe a ninguna insuficiencia suprarrenal o hipofisaria, sino que hay un aumento de la sensibilidad de las células diana a la acción del glucocorticoide, en particular en la retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (estrés) (Yehuda, et al., 2009).

Por el contrario, en otros estudios de Yehuda et al. en veteranos de combate con TEPT y sin TEPT, usaron la prueba de supresión de dexametasona (DST) para evaluar una inhibición del eje HHA a través de un aumento de la retroalimentación negativa. Los hallazgos que evidenciaron fueron de una hipersupresión de la producción de cortisol y una mayor disminución de los receptores glucocorticoides en los linfocitos después la administración de dosis bajas de dexametasona a los veteranos con TEPT y sin TEPT (Yehuda, Golier, Yang, Tischler, et al., 2004). Los datos recientes sugieren que el metabolismo de glucocorticoide periférico está notablemente alterado en algunas personas con TEPT. En los ancianos sobrevivientes del holocausto, muchos de los cuales tienen TEPT, la producción total de glucocorticoides se reduce

notablemente (Yehuda, et al., 2009).

Se ha planteado la hipótesis de que el hipocortisolismo podría contribuir a la producción exagerada de catecolaminas en el TEPT (Yehuda & Seckl, 2011; Zoladz & Diamond, 2013). Sin embargo, muy pocos estudios han medido los niveles de cortisol y catecolamina dentro de los mismos pacientes. Un estudio encontró niveles más bajos de cortisol y una mayor secreción de noradrenalina (pero no epinefrina) en mujeres con TEPT en comparación con aquellos sin TEPT (Glover & Polonia, 2002). Otros han encontrado el patrón opuesto, es decir, con más cortisol y catecolaminas normales (Inslicht, Marmar et al., 2006) o niveles más altos de catecolaminas y normales de cortisol (Young y Breslau 2004).

Algunos estudios muestran que el TEPT está asociado con la disminución de los niveles de cortisol (Rohleder, et al., 2004), mientras que otros indican que no hay cambio (Søndergaard & Theorell, 2002) o incluso un aumento de los niveles (Song, Zhou & Wang, 2008). También hay alguna evidencia limitada de la disminución de los niveles de cortisol en los hijos de pacientes con TEPT (Yehuda, Blair, et al., 2007; Yehuda, Teicher, et al., 2007). En un estudio posterior se han observado niveles más bajos de cortisol y alteración en el funcionamiento del eje HHA en mujeres traumatizadas sin TEPT (Ganzel, et al., 2007). Se cree que la correlación entre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y la actividad del sistema adrenérgico es negativa en el TEPT, en lugar de positivo como en la depresión (Yahyavi, et al., 2015).

La evidencia científica de las respuestas del eje HHA de los pacientes con TEPT sugiere que los individuos susceptibles expuestos a violencia extrema tienen una reacción persistente al estresor. Una gran capacidad de respuesta de los GR (receptores glucocorticoides) conduce a una disminución de la producción de ACTH y cortisol. El bajo nivel de cortisol podría ser incapaz de "desactivar" el sistema LC-SNS (Locus Coeruleus-Sistema Nervioso Simpático) causando hiperactivación autonómica (lo que conduce a un incremento de los niveles de catecolaminas). El aumento de la CRF (hormona liberadora de corticotropina) podría ser parcialmente responsable de síntomas como insomnio, irritabilidad, dificultad de concentración, hiperarousal y una respuesta exagerada de sobresalto encontrados en pacientes con TEPT (Ruiz, et al., 2007).

Los estudios de imagen de los pacientes con TEPT mostraron datos consistentes de una disminución del volumen del hipocampo (Lindauer, 2006). Este hallazgo podría estar parcialmente relacionado con una hiperactividad del eje HHA (Sapolsky, 2000; Ruiz, et al., 2007). Es posible plantear la hipótesis de que, debido a la intensidad de la experiencia (sujeto susceptible debido a un estrés temprano en la vida), aumenta la sensibilidad de los receptores glucocorticoides (se produce por la activación continuada por glucocorticoides), disminuyendo la producción de ACTH y cortisol (Ruiz, et., 2007).

Debido a estos hallazgos contradictorios, se hizo un nuevo estudio (Wingenfeld, et al., 2015) con el objetivo de investigar más a fondo la asociación entre el TEPT y las catecolaminas urinarias de 24 horas y el cortisol en una gran muestra de pacientes ambulatorios. Los resultados que obtuvieron fueron:

- No se encontraron diferencias en el grupo que se tomó la medida urinaria de 24 horas entre epinefrina urinaria y dopamina.
- Medir con los CAPS (escala que evalúa los síntomas postraumáticos de acuerdo a los criterios del DSM-IV o DSM-5 según la versión utilizada) los síntomas del TEPT sobre todo la gravedad de dichos síntomas.
- Los pacientes con TEPT actual presentaron una secreción significativamente mayor de norepinefrina y niveles de cortisol más bajos en comparación con aquellos que nunca tuvieron el TEPT que mostraron niveles de norepinefrina más baja y valores más altos de cortisol.

Por último, el estudio más reciente es de Dayan (Dayan, Rauchs & Guillery-Girard, 2017). En este se presentan estudios de ritmicidad endocrina (períodos del ritmo circadiano y niveles de cortisol) que revelan que algunas anomalías de los ritmos se observan frecuentemente, aunque no constantemente, tanto para el cortisol como para la actividad del sistema nervioso simpático (SNS). Los cambios más típicos son un aplanamiento (ritmo estable sin fluctuaciones) de la secreción diurna de cortisol y la hiperactivación del SNS. Estos resultados pueden explicar por qué el funcionamiento cognitivo, en particular la consolidación de los recuerdos emocionales, la atención, el aprendizaje, la vigilancia y la excitación, se altera en los pacientes con trastorno de estrés postraumático.

3.4. Sistema Inmunológico

En este apartado se expondrá brevemente la función y la forma principal de defensa del sistema inmunológico, así como su alteración en el TEPT. El sistema inmunológico es uno de los sistemas más complejos del organismo. Su función es la de protegernos de las infecciones y, dado que los organismos infecciosos han desarrollado complejas estrategias mediante el proceso evolutivo, nuestro sistema inmunológico ha desplegado también las suyas propias (Carlson, 2014). Por otro lado, es importante destacar que el sistema inmunológico participa y se ve influenciado por el estrés. La existencia de una relación directa entre el estrés y el sistema inmunológico fue demostrada por Glaser et al (Glaser, et al., 1987). El sistema inmunológico está especializado en el reconocimiento de los agentes extraños potencialmente nocivos para el organismo que pueden poner en peligro su homeostasis y, por tanto, su supervivencia (Abril, et al., 2011, p. 587-616). En la **figura 3** se explica cómo es la forma principal de defensa del sistema inmunológico.

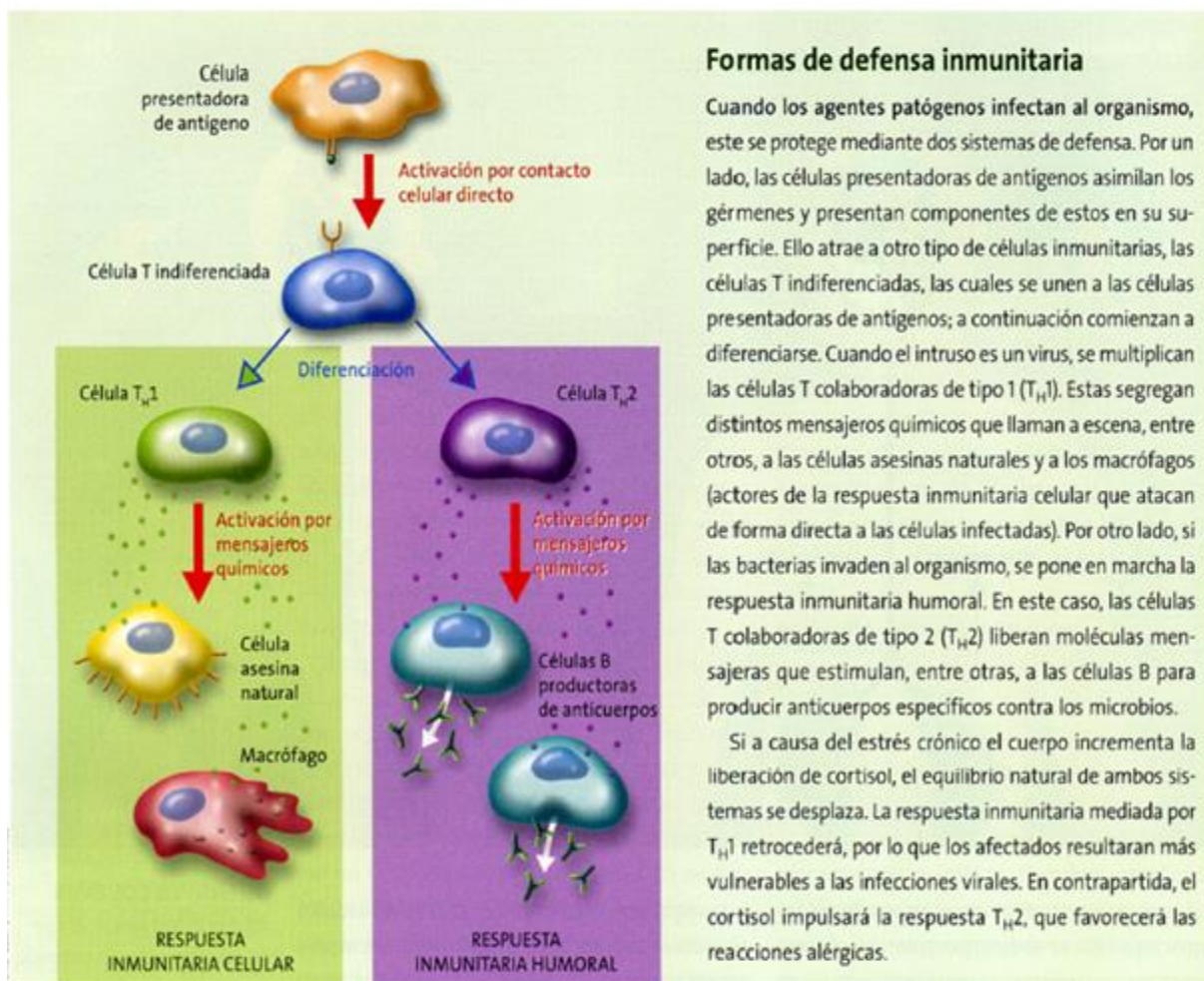


Figura 3. Von Hopffgarten (2013). Las huellas del estrés.

Existe una conexión anatómica funcional entre el eje HHA y el sistema inmunológico. Este eje y el sistema inmunológico se comunican en un complejo sistema de retroalimentación que puede ser interrumpido después de la experiencia de un evento traumático, lo que resulta en riesgos para el bienestar físico y psicológico. En este sentido, el estrés influye a nivel del sistema inmunológico elevando la secreción de glucocorticoides y estas hormonas deprimen directamente la actividad del sistema inmunológico. Debido a que la secreción de glucocorticoides está controlada por el cerebro (a través de la secreción de CRH), este es obviamente el responsable del efecto depresor de estas hormonas sobre el sistema inmunológico (Carlson, 2014, p. 626-658).

Los hallazgos generales apoyan la hipótesis de que la activación inmunológica en el TEPT puede estar asociada con el desequilibrio entre la producción de linfocitos de citocinas inflamatorias mediadas por células (Th1) y humorales (Th2) (Wong, 2002). Después de un factor de estrés, el cortisol aumenta y como resultado, se produce la supresión de las citocinas Th1 uniéndose a los receptores de glucocorticoides (GR) en los linfocitos, lo que da lugar a una desregulación de las actividades inflamatorias (Sternberg, 2006). Las citoquinas Th1 estimulan el eje HHA dando como resultado un aumento del cortisol y una reducción de las actividades inmunes (Raison & Miller, 2003). Además, se cree que el TEPT se relaciona con niveles bajos de cortisol plasmático y una mayor expresión de los receptores de glucocorticoides, lo que sugiere una mayor sensibilidad al cortisol (Yehuda, 2002). En la **figura 4** lo podemos ver reflejado en un esquema.

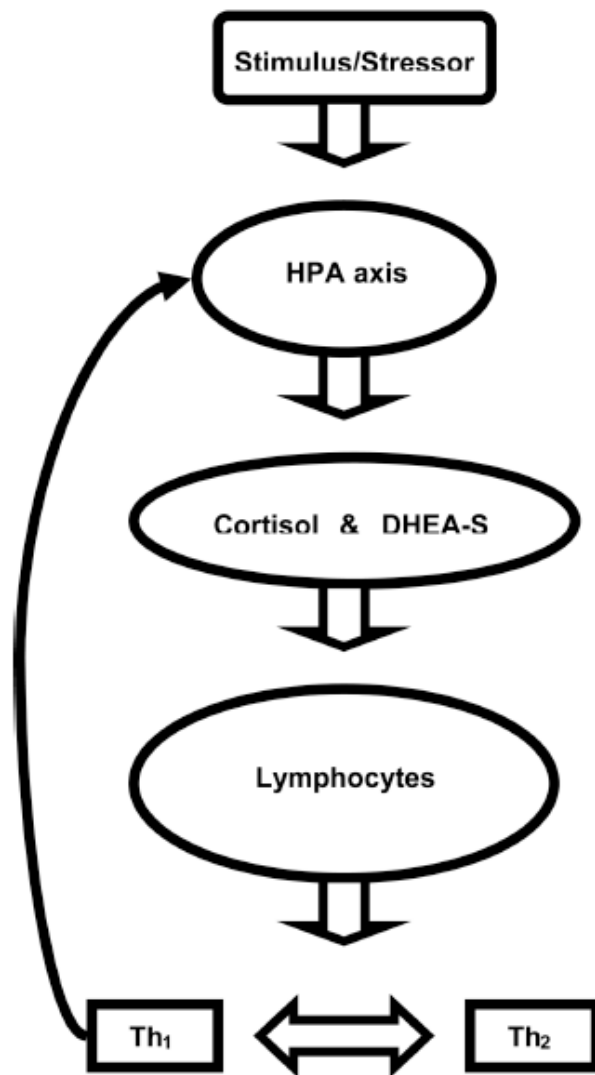


Figura 4. Obtenida de Gill et al. (Gill, Saligan, Woods & Page, 2009)

En contraste con estos hallazgos, Gotovac et al. (Gotovac, et al., 2003), demostraron que los veteranos de combate croatas con TEPT, aproximadamente 6 años después del evento traumático, tenían menor expresión del receptor de glucocorticoides en los subgrupos de linfocitos, pero con mayor concentración de cortisol sérico que los sujetos sanos.

Teniendo en cuenta las fuertes discrepancias en los resultados publicados hasta la fecha, existe un estudio transversal de Vidović et al. (Vidović, et al., 2007) que evaluaron la correlación entre el TEPT en los combatientes de guerra de combate croatas y los porcentajes de los subgrupos de linfocitos circulantes, la citotoxicidad de células asesinas naturales como medida de la función inmune, la concentración sérica de cortisol y la expresión de los receptores glucocorticoides linfocitarios como componentes del eje HHA. Se hizo hincapié en la relación entre los parámetros evaluados y el tiempo transcurrido desde la experiencia traumática. Los

resultados que obtuvieron mostraron un aumento del recuento de linfocitos en pacientes con TEPT y una correlación positiva de la expresión de los receptores de glucocorticoides linfocitarios con el tiempo transcurrido desde la experiencia traumática. Así mismo, no se observó el efecto del TEPT en los subgrupos de linfocitos de la sangre periférica, la función de las células inmunitarias medida por la citotoxicidad de las células asesinas naturales y los componentes del eje HHA. Otra correlación positiva entre la concentración de cortisol y el receptor de glucocorticoide linfocitario observada en este estudio sugiere que otros factores distintos de los glucocorticoides endógenos están implicados en la mutua modulación de la expresión de los receptores de glucocorticoides y la secreción de cortisol.

Una revisión de hace unos años analizó la literatura publicada sobre el estado inmunológico y concluyó que los pacientes con TEPT presentan un estado inflamatorio excesivo (Gill, Saligan, Woods & Page, 2009). Por lo tanto, es importante estudiar los cambios moleculares que ocurren en las células inmunes y la inflamación que manifiestan los pacientes con TEPT. Antes de entrar con más detalle en las alteraciones, hay que definir primero unas células importantes del sistema inmunológico que en pacientes con TEPT han sido de gran relevancia.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), que incluyen células T, células B y monocitos, son actores principales en el sistema inmunológico periférico y constituyen células que son a la vez proinflamatorias y antiinflamatorias de forma natural. Además, muchas de las citoquinas y quimiocinas del medio proinflamatorio y antiinflamatorio son producidas por las PBMC y pueden dar lugar a profundos cambios en la respuesta inmunitaria (Shevach, 2009). El consenso ahora es que, a pesar de que el TEPT es un trastorno psiquiátrico, las PBMC juegan un papel importante en exacerbar los síntomas (Gola et al., 2013; Michopoulos et al., 2015). Sin embargo, el conocimiento de la iniciación de la inflamación y las vías canónicas (interacción de las vías de señalización intracelulares participantes en la proliferación celular) disreguladas durante el TEPT en PBMCs son poco conocidos.

En un estudio reciente (Bam, et al., 2016) identificaron y predijeron muchos genes expresados diferencialmente implicados en vías canónicas relacionadas con la biología del sistema inmunológico, en las PBMCs de pacientes con TEPT. Así mismo, las vías moleculares involucradas y los mecanismos que regulan la expresión de los genes implicados en las vías inflamatorias en el TEPT no reciben la información adecuadamente. Sin embargo, la naturaleza

de los cambios que se producen en el TEPT, a nivel molecular, en las PBMCs, es en gran parte poco clara. En este estudio, por lo tanto, estuvieron interesados en explorar las diferencias globales en la expresión génica durante el TEPT con actividad de las PBMCs y, lo que es más importante, correlacionar la diferencia con cualquier marca epigenética alterada.

4.Conclusiones

En general los resultados son contradictorios, pero si se puede destacar la existencia de coincidencias entre las diversas investigaciones que hacen tener una clara conclusión de aspectos que están alterados en el TEPT. En referencia a los cambios neuroanatómicos estructurales:

- Se evidencia que el volumen del hipocampo está reducido como consecuencia de la toxicidad de los glucocorticoides u ocasionados por el trauma. Así mismo, a nivel funcional se encuentra hipoactivado el hipocampo, esto provoca fragmentación de la memoria y aparición de amnesia traumática al estar dañado.

- La amígdala presenta una reducción estructural y esto se relaciona con la severidad del TEPT de forma directa. A nivel funcional se encuentra hiperactivada, esto provoca un aumento de reacción del miedo e hiperarousal.

- Por otro lado, se observa una reducción en el volumen de la corteza prefrontal (CPF) y la corteza cingulada anterior. A nivel funcional están hipoactivadas, esto provoca que no inhiba la amígdala por lo que no hay disminución de emociones.

- Por otra parte, hay estructuras menos estudiadas pero que han mostrado estar alteradas que son el núcleo caudado y la ínsula. Estas estructuras presentan una reducción en su volumen.

- En relación al desequilibrio neuroquímico, los datos sugieren que hay un aumento de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) y una disminución de serotonina en el TEPT, aunque un último estudio reciente no apoya esta teoría.

En relación a las alteraciones en el sistema endocrino:

- La teoría con más apoyo es la existencia de hipocortisolismo en el TEPT. Los niveles de cortisol bajos podrían deberse a una insuficiencia suprarrenal primaria parcial, a una alteración en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) debido a un aumento de la

sensibilidad a la retroalimentación negativa y/o cambios en el metabolismo de los glucocorticoides.

- Así mismo, el desarrollo del TEPT se podría caracterizar por un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático-adrenomedular, facilitada por una disfunción del eje HHA. Esta alteración podría explicar varios síntomas centrales del TEPT.

- Por otro lado, se encuentra un aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRF) en personas con el TEPT.

- Así mismo, los estudios han proporcionado pruebas convincentes de la hiperactividad del eje simpático adrenomedular que provoca un estado de hiperactivación fisiológica ante un estímulo estresor.

Por último, en relación a las alteraciones del sistema inmunológico:

- Se ha encontrado un desequilibrio en las células Th1 y Th2 y su relación con el eje HHA. Este desequilibrio provoca una mayor activación de los receptores glucocorticoides de los linfocitos, lo que sugiere una mayor sensibilidad al cortisol. Así mismo, las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) son importantes porque han demostrado que guardan relación en intensificar los síntomas del TEPT.

Por todo esto es necesario seguir investigando con más profundidad las alteraciones que existe en el TEPT para poder prevenir su aparición y reducir el impacto en personas expuestas a sucesos traumáticos o factores predisponentes que dan lugar al trastorno.

5. Referencias bibliográficas

1. Abril, A., Ambrosio, E., Blas, M. R., Caminero, A. A., García, C., Pablo, J. M. (2011). Sistemas efectores. *Fundamentos de Psicobiología* (ed. 2011., pp 493-544). Sanz y Torres.
2. Abril, A., Ambrosio, E., Blas, M. R., Caminero, A. A., García, C., Pablo, J. M. (2011). Sistema neuroendocrino. *Fundamentos de Psicobiología* (ed. 2011., pp 545-586). Sanz y Torres.
3. Abril, A., Ambrosio, E., Blas, M. R., Caminero, A. A., García, C., Pablo, J. M. (2011). Psiconeuroinmunología. *Fundamentos de Psicobiología* (ed. 2011., pp 587-616). Sanz y Torres.
4. Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... & Haro, J. M. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica*, 109(s420), 21-27.
5. American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). *Washington, DC: American psychiatric association*, 143-7.
6. Bam, M., Yang, X., Zumbun, E. E., Zhong, Y., Zhou, J., Ginsberg, J. P., ... & Nagarkatti, M. (2016). Dysregulated immune system networks in war veterans with PTSD is an outcome of altered miRNA expression and DNA methylation. *Scientific Reports*, 6.
7. Baum, A. (1990). Stress, intrusive imagery, and chronic distress. *Health psychology*, 9(6), 653.
8. Beauchaine, T. (2001). Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Development and psychopathology*, 13(02), 183-214.
9. Bedi, U. S., & Arora, R. (2007). Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *Journal of the National Medical Association*, 99(6), 642.
10. Bobes García, J., Bousoño García, M., Calcedo Barba, A. y González García-Portilla, M. (2000). *Trastorno de Estrés Postraumático*. Barcelona: Masson.
11. Brady, K. T., & Sinha, R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1483-1493.
12. Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Adil, J., Khan, S., Nazeer, A., ... &

- Heninger, G. (2003). Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 28(6), 733-750.
13. Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., ... & Ng, C. K. (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 924-932.
 14. Brown, T. A., Campbell, L. A., Lehman, C. L., Grisham, J. R., & Mancill, R. B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of abnormal psychology*, 110(4), 585.
 15. Brudey, C., Park, J., Wiaderkiewicz, J., Kobayashi, I., Mellman, T. A., & Marvar, P. J. (2015). Autonomic and inflammatory consequences of posttraumatic stress disorder and the link to cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(4), R315-R321.
 16. Buckley, T. C., & Kaloupek, D. G. (2001). A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatic Medicine*, 63(4), 585-594.
 17. Burón, C. G. (2010). Análisis económico de los determinantes del estrés laboral en España. *Estadística española*, 52(175), 393-418.
 18. Busso, D. S., McLaughlin, K. A., & Sheridan, M. A. (2014). Media exposure and sympathetic nervous system reactivity predict PTSD symptoms after the Boston marathon bombings. *Depression and anxiety*, 31(7), 551-558.
 19. Cano-Vindel, A., Miguel-Tobal, J. J., González-Ordi, H., & Iruarrizaga, I. (2004). *Ansiedad y Estrés*.
 20. Carlson, N. R. (2014). Estructura del sistema nervioso. *Fisiología de la conducta* (Ed 11., pp. 70-103). Madrid: Pearson.
 21. Carlson, N. R. (2014). Trastornos de ansiedad, trastorno autista, TDAH y trastorno por estrés. *Fisiología de la conducta* (Ed 11., pp. 626-658). Madrid: Pearson.
 22. Casuso, L. (2015). "Estrés, un producto del s.XX Breve recorrido por la historia del diagnóstico y tratamiento del estrés". Lima.
 23. Chapman, C., Mills, K., Slade, T., McFarlane, A. C., Bryant, R. A., Creamer, M., ... & Teesson, M. (2012). Remission from post-traumatic stress disorder in the general population. *Psychological medicine*, 42(08), 1695-1703.
 24. Chen, S., Xia, W., Li, L., Liu, J., He, Z., Zhang, Z., ... & Hu, D. (2006). Gray matter

- density reduction in the insula in fire survivors with posttraumatic stress disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146(1), 65-72.
25. Critchley, H. D., Corfield, D. R., Chandler, M. P., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of physiology*, 523(1), 259-270.
 26. Cruz Roja (2015). *Informe mundial sobre desastres*.
 27. Dayan, J., Rauchs, G., & Guillery-Girard, B. (2017). Rhythms dysregulation: A new perspective for understanding PTSD. *Journal of Physiology-Paris*.
 28. De Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A. M. A. A., Heijnen, C. J., & Westenberg, H. G. M. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of psychiatric research*, 40(6), 550-567.
 29. de Vries, G. J., & Olff, M. (2009). The lifetime prevalence of traumatic events and posttraumatic stress disorder in the Netherlands. *Journal of traumatic stress*, 22(4), 259-267.
 30. Dierks, M. R., Jordan, J. K., & Sheehan, A. H. (2007). Prazosin treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(6), 1013-1017.
 31. Domingo, A., Pinto-Meza, A., Fernández, A., Usall, J., Dolz, M., & Haro, J. M. (2007). Utilización de los servicios de salud mental en la población general española. Resultados del estudio ESEMeD-España. *Actas Esp Psiquiatr*, 35(2), 21-28.
 32. Düzeylerindeki, P. T. S. B. N. (2014). Altered neurotransmitter levels with post-traumatic stress disorder. *Turk Neurosurg*, 24(6), 844-848. **doi:** 10.5137/1019-5149.JTN.8723-13.1
 33. Echeburúa, E., Corral, P. (1998). Trastorno de estrés postraumático Manual de terapia de conducta. Madrid: Dykinson
 34. Eckart, C., Kaufmann, J., Kanowski, M., Tempelmann, C., Hinrichs, H., Elbert, T., ... & Kolassa, I. T. (2012). Magnetic resonance volumetry and spectroscopy of hippocampus and insula in relation to severe exposure of traumatic stress. *Psychophysiology*, 49(2), 261-270.
 35. Elzinga, B. M., & Bremner, J. D. (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of affective disorders*, 70(1), 1-17.
 36. Figueiredo, H. F., Bodie, B. L., Tauchi, M., Dolgas, C. M., & Herman, J. P. (2003). Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of

central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*, 144(12), 5249-5258.

37. Ganiel, B. L., Eckenrode, J. J., Kim, P., Wethington, E., Horowitz, E., & Temple, E. (2007). Salivary cortisol levels and mood vary by lifetime trauma exposure in a sample of healthy women. *Journal of traumatic stress*, 20(5), 689-699. [PubMed: 17955533]
38. Geuze, E., Van Berckel, B. N. M., Lammertsma, A. A., Boellaard, R., De Kloet, C. S., Vermetten, E., & Westenberg, H. G. M. (2008). Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Molecular psychiatry*, 13(1), 74-83. [PubMed: 17667960]
39. Geuze, E., Westenberg, H. G., Heinecke, A., de Kloet, C. S., Goebel, R., & Vermetten, E. (2008). Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*, 41(3), 675-681.
40. Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience*, 5(11), 1242-1247.
41. Gill, J. M., Saligan, L., Woods, S., & Page, G. (2009). PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Perspectives in psychiatric care*, 45(4), 262-277. doi: 10.1111/j.1744-6163.2009.00229.x
42. Gill, J., Vythilingam, M., & Page, G. G. (2008). Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- α , and IL-6 in women with PTSD. *Journal of traumatic stress*, 21(6), 530-539. doi:10.1002/jts.20372.
43. Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Fertel, R., Stout, J., Speicher, C., ... & Kiecolt-Glaser, J. (1987). Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, behavior, and immunity*, 1(1), 7-20.
44. Glover, D. A., & Poland, R. E. (2002). Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 27(7), 805-819.
45. Gola, H., Engler, H., Sommershof, A., Adenauer, H., Kolassa, S., Schedlowski, M., ... & Kolassa, I. T. (2013). Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells. *BMC psychiatry*, 13(1), 1. doi: 10.1186/1471-244X-13-40
46. Gotovac K, Sabioncello A, Rabatic S, Berki T, Dekaris D. (2003). Flow cytometric determination of glucocorticoid receptor (GCR) expression in lymphocyte subpopulations: lower quantity of GCR in patients with post-traumatic stress disorder

- (PTSD). *Clinical & Experimental Immunology*, 131(2), 335-339. Medline:12136504
47. Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
 48. Hamner, M. B., & Diamond, B. I. (1993). Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *Biological psychiatry*, 33(4), 304-306.
 49. Haro, J. M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., ... & Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina clínica*, 126(12), 445-451.
 50. Hapke, U., Schumann, A., Rumpf, H. J., John, U., & Meyer, C. (2006). Post-traumatic stress disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(5), 299-306.
 51. Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1201-1213.
 52. Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., ... & Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*, 284(5), 592-597.
 53. Herringa, R., Phillips, M., Almeida, J., Insana, S., & Germain, A. (2012). Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(2), 139-145.
 54. Inslicht, S. S., Marmar, C. R., Neylan, T. C., Metzler, T. J., Hart, S. L., Otte, C., ... & Baum, A. (2006). Increased cortisol in women with intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(7), 825-838.
 55. Kanter, E. D., Wilkinson, C. W., Radant, A. D., Petrie, E. C., Dobie, D. J., McFall, M. E., ... & Raskind, M. A. (2001). Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 50(4), 238-245.
 56. Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(7), 1004-1031.
 57. Kessler, R. C. (2007). The global burden of anxiety and mood disorders: putting ESEMeD findings into perspective. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(Suppl 2), 10.
 58. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-

59. Kessler, R. C., Rose, S., Koenen, K. C., Karam, E. G., Stang, P. E., Stein, D. J., ... & McLean, S. A. (2014). How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry*, 13(3), 265-274.
60. Krystal, J. H., & Neumeister, A. (2009). Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain research*, 1293, 13-23.
61. Lazarus, R. S. (2006). *Stress and emotion: A new synthesis*. Springer Publishing Company.
62. Lindauer, R. J., Olff, M., van Meijel, E. P., Carlier, I. V., & Gersons, B. P. (2006). Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 59(2), 171-177.
63. Maes, M., Lin, A. H., Delmeire, L., Van Gastel, A., Kenis, G., De Jongh, R., & Bosmans, E. (1999). Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biological psychiatry*, 45(7), 833-839. [PubMed: 10202570]
64. McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain research*, 886(1), 172-189.
65. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904. doi.org/10.1152/physrev.00041.2006.
66. McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186(1), 190-222. doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331. x.
67. Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., De Vries, G. J., Gersons, B. P., & Olff, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults. *The British Journal of Psychiatry*, 191(5), 387-392. [PubMed: 17978317]
68. Michopoulos, V., Norrholm, S. D., & Jovanovic, T. (2015). Diagnostic biomarkers for posttraumatic stress disorder: promising horizons from translational neuroscience research. *Biological psychiatry*, 78(5), 344-353. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.005
69. Morey, R. A., Gold, A. L., LaBar, K. S., Beall, S. K., Brown, V. M., Haswell, C. C., ... & McCarthy, G. (2012). Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Archives of general psychiatry*, 69(11), 1169-

70. Morgan, C. A., Grillon, C., Southwick, S. M., Davis, M., & Charney, D. S. (1996). Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153(1), 64-68.
71. Morris, M. C., Compas, B. E., & Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*, 32(4), 301-315.
72. Murrough, J. W., Huang, Y., Hu, J., Henry, S., Williams, W., Gallezot, J. D., ... & Neumeister, A. (2011). Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 70(11), 1033-1038. [PubMed: 21855859]
73. Obradović, J., Bush, N. R., & Boyce, W. T. (2011). The interactive effect of marital conflict and stress reactivity on externalizing and internalizing symptoms: The role of laboratory stressors. *Development and Psychopathology*, 23(01), 101-114.
74. Oliva-Moreno, J., López-Bastida, J., Montejo-González, A. L., Osuna-Guerrero, R., & Duque-González, B. (2009). The socioeconomic costs of mental illness in Spain. *The European Journal of Health Economics*, 10(4), 361-369.
75. Pacella, M. L., Feeny, N., Zoellner, L., & Delahanty, D. L. (2014). The impact of PTSD treatment on the cortisol awakening response. *Depression and anxiety*, 31(10), 862-869.
76. Pervanidou, P., Kolaitis, G., Charitaki, S., Margeli, A., Ferentinos, S., Bakoula, C., ... & Chrousos, G. P. (2007). Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8), 991-999. [PubMed: 17825995]
77. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 769-787. doi:10.1038/nrn3339.
78. Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*, 42(2), 123-146.
79. Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565. [PubMed: 12944327]
80. Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past,

- present, and future. *Biological psychiatry*, 60(4), 376-382. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.004
81. Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J. M., & Kirschbaum, C. (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-Inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 55(7), 745-751. [PubMed: 15039004]
 82. Ruiz, J. E., Barbosa Neto, J., Schoedl, A. F., & Mello, M. F. (2007). Psychoneuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Revista brasileira de psiquiatria*, 29, s7-s12.
 83. Sapolsky, R. M. (2000). Stress hormones: good and bad. *Neurobiology of disease*, 7(5), 540-542.
 84. Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological psychiatry*, 48(8), 755-765.
 85. Schmidt, U., Kaltwasser, S. F., & Wotjak, C. T. (2013). Biomarkers in posttraumatic stress disorder: Overview and implications for future research. *Disease Markers*, 35(1), 43-54.
 86. Selye, H. (1952). The story of the adaptation syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, 224(6), 711.
 87. Serrano, F. F., Sáiz, I. C., & del Cañizo Gómez, F. J. (2005). Insuficiencia suprarrenal primaria como primera manifestación de un síndrome pluriglandular autoinmune. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 31(1), 31-34.
 88. Shalev, A. Y., Peri, T., Brandes, D., Freedman, S., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2000). Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 255-261.
 89. Shevach, E. M. (2009). Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*, 30(5), 636-645. doi: 10.1016/j. Immuni.2009.04.010.
 90. Söndergaard, H. P., & Theorell, T. O. R. (2002). A longitudinal study of hormonal reactions accompanying life events in recently resettled refugees. *Psychotherapy and psychosomatics*, 72(1), 49-58.
 91. Song, Y., Zhou, D., Guan, Z., & Wang, X. (2007). Disturbance of serum interleukin-2 and interleukin-8 levels in posttraumatic and non-posttraumatic stress disorder earthquake survivors in northern China. *Neuroimmunomodulation*, 14(5), 248-254. [PubMed: 18073500]
 92. Song, Y., Zhou, D., & Wang, X. (2008). Increased serum cortisol and growth hormone

- levels in earthquake survivors with PTSD or subclinical PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1155-1159.
93. Stein, D. J., Ipser, J. C., & Seedat, S. (2006). Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Drugs Today (Barc)* 42: 803-809.
 94. Stein, D. J., McLaughlin, K. A., Koenen, K. C., Atwoli, L., Friedman, M. J., Hill, E. D., ... & Alonso, J. (2014). DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: Investigating “narrow” and “broad” approaches. *Depression and Anxiety*, 31(6), 494-505.
 95. Stoppel, C., & Heinze, H. J. (2011). Structural alterations in lateral prefrontal, parietal and posterior midline regions of men with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(3), 176.
 96. Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 6(4), 318-328.
 97. Strawn, J. R., & Geraciotti, T. D. (2008). Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depression and anxiety*, 25(3), 260-271.
 98. Sussman, D., Pang, E. W., Jetly, R., Dunkley, B. T., & Taylor, M. J. (2016). Neuroanatomical features in soldiers with post-traumatic stress disorder. *BMC neuroscience*, 17(1), 1.
 99. van Harmelen, A. L., van Tol, M. J., van der Wee, N. J., Veltman, D. J., Aleman, A., Spinhoven, P., ... & Elzinga, B. M. (2010). Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biological psychiatry*, 68(9), 832-838. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.011
 100. Vidović, A., Vilibić, M., Sabioncello, A., Gotovac, K., Rabatić, S., Folnegović-Šmalc, V., & Dekaris, D. (2007). Circulating lymphocyte subsets, natural killer cell cytotoxicity, and components of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder: cross-sectional study. *Croatian medical journal*, 48(2.), 198-206. Medline:2080521
 101. Von Hopffgarten, A., (2013). Las huellas del estrés. *Mente y Cerebro*. 59
 102. Wahbeh, H., & Oken, B. S. (2013). Salivary cortisol lower in posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, 26(2), 241-248.
 103. Wingenfeld, K., Whooley, M. A., Neylan, T. C., Otte, C., & Cohen, B. E. (2015). Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: results from the Mind Your Heart Study.

- Psychoneuroendocrinology*, 52, 83-91.
104. Wong, C. M. (2002). Post-traumatic stress disorder: advances in psychoneuroimmunology. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 369-383. Medline:12136505
105. Woods, A. B., Page, G. G., O'Campo, P., Pugh, L. C., Ford, D., & Campbell, J. C. (2005). The mediation effect of posttraumatic stress disorder symptoms on the relationship of intimate partner violence and IFN- γ levels. *American journal of community psychology*, 36(1-2), 159-175. [PubMed: 16134052]
106. Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2009). Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(1), 5-12.
107. World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*.
108. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... & Fratiglioni, L. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
109. Yahyavi, S. T., Zarghami, M., Naghshvar, F., & Danesh, A. (2015). Relationship of cortisol, norepinephrine, and epinephrine levels with war-induced posttraumatic stress disorder in fathers and their offspring. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(2), 93-98.
110. Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., Ohtani, T., Yamada, H., Abe, O., ... & Sadamatsu, M. (2003). Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(15), 9039-9043.
111. Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 341-368.
112. Yehuda, R., Bierer, L. M., Andrew, R., Schmeidler, J., & Seckl, J. R. (2009). Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors. *Journal of psychiatric research*, 43(9), 877-883.
113. Yehuda, R., Blair, W., Labinsky, E., & Bierer, L. M. (2007). Effects of parental PTSD on the cortisol response to dexamethasone administration in their adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 164(1), 163-166.
114. Yehuda, R., Golier, J. A., Halligan, S. L., Meaney, M., & Bierer, L. M. (2004). The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 161(8),

1397-1403.

115. Yehuda, R., Golier, J. A., Tischler, L., Harvey, P. D., Newmark, R., Yang, R. K., & Buchsbaum, M. S. (2007). Hippocampal volume in aging combat veterans with and without post-traumatic stress disorder: relation to risk and resilience factors. *Journal of psychiatric research*, 41(5), 435-445.
116. Yehuda, R., Golier, J. A., Yang, R. K., & Tischler, L. (2004). Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 55(11), 1110-1116.
117. Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 56(1), 19-32. doi: 10.1016/j.neuron.2007.09.006
118. Yehuda, R., & Seckl, J. (2011). Minireview: stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*, 152(12), 4496-4503.
119. Yehuda, R., Teicher, M. H., Seckl, J. R., Grossman, R. A., Morris, A., & Bierer, L. M. (2007). Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Archives of General Psychiatry*, 64(9), 1040-1048.
120. Young, E. A., & Breslau, N. (2004). Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: an epidemiologic community study. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), 394-401.
121. Zandieh, S., Bernt, R., Knoll, P., Wenzel, T., Hittmair, K., Haller, J., ... & Mirzaei, S. (2016). Analysis of the Metabolic and Structural Brain Changes in Patients With Torture-Related Post-Traumatic Stress Disorder (TR-PTSD) Using 18F-FDG PET and MRI. *Medicine*, 95(15).
122. Zoladz, P. R., & Diamond, D. M. (2013). Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(5), 860-895.